



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Factores asociados a la recurrencia de las crisis
epilépticas en el Servicio de Neurología del Hospital
Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012– 2016**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

AUTOR

Gina Julia CONCHA FLORES

ASESOR

Dr. José Carlos DELGADO RÍOS

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Concha G. Factores asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012– 2016 [Tesis doctoral]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código Orcid del autor (dato opcional):

0000-0002-6827-0336

Código Orcid del asesor o asesores (dato obligatorio):

0000-0002-6875-3397

DNI del autor:

06799885

Grupo de investigación:

GI NEURON

Institución que financia parcial o totalmente la investigación:

NINGUNA

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación. Debe incluir localidades y coordenadas geográficas

Año o rango de años que la investigación abarcó:

2012al 2016



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA
VICEDECANATO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
SECCIÓN DOCTORAL



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los cuatro días del mes de diciembre del año dos mil diecinueve siendo las **1.00 pm**, ante el Jurado de Sustentación, bajo la Presidencia del **Dr. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA** y los Miembros del mismo, los Doctores:

- | | |
|--------------------------------------|------------|
| • Dr. José Carlos Del Carmen Sara | Presidente |
| • Dra. Alicia Jesús Fernández Giusti | Miembro |
| • Dr. Maximiliano Cárdenas Díaz | Miembro |
| • Dra. Aurora Villar Chamorro | Miembro |
| • Dr. José Carlos Delgado Ríos | Asesor |

El postulante al Grado de Doctor en Medicina, es Mg. EN MEDICINA, doña **GINA JULIA CONCHA FLORES** procedió a hacer la exposición y defensa pública de su Tesis titulada: **"FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, 2012-2016"**, para optar el grado Académico de Doctor.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, después de la cual obtuvo la siguiente calificación **"B" MUY BUENO 17 (DIECISIETE)** a continuación, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina, proponga que se le otorgue a la Magister, el Grado Académico de **DOCTOR MEDICINA**.

Se expide la presente Acta en seis originales y siendo las 2:00 pm. se da por concluido el acto académico de sustentación.


DRA. ALICIA JESÚS FERNÁNDEZ GIUSTI
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DR. MAXIMILIANO CÁRDENAS DÍAZ
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DRA. AURORA VILLAR CHAMORRO
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DR. JOSÉ CARLOS DELGADO RÍOS
ASESOR DE LA TESIS


DR. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA
PRESIDENTE DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

Índice General

| | |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Índice General | ii |
| Lista de Tablas | iv |
| Resumen..... | v |
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 Situación Problemática..... | 1 |
| 1.2 Formulación del Problema | 2 |
| 1.3 Justificación de la Investigación..... | 2 |
| 1.3.1 Justificación teorica | 2 |
| 1.3.2 Justificación práctica..... | 3 |
| 1.4 Objetivos de la Investigación | 4 |
| 1.4.1 Objetivo General..... | 4 |
| 1.4.2 Objetivos específicos | 4 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 5 |
| 2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación..... | 5 |
| 2.2 Antecedentes de la Investigación | 6 |
| 2.3 Bases Teóricas | 13 |
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA | 22 |
| 3.1 Tipo y diseño de la investigación | 22 |
| 3.2 Unidad de análisis: | 22 |
| 3.3 Población del estudio..... | 22 |
| 3.4 Tamaño de la Muestra | 22 |
| 3.5 Selección de la Muestra..... | 22 |
| 3.6 Técnica e Instrumentos de recolección de datos | 23 |
| 3.7 Plan de Análisis de datos | 23 |
| 3.8 Aspectos Éticos | 24 |

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 25 |
| 4.1. Presentación de resultados..... | 25 |
| 4.3. Análisis, Interpretación y Discusión de Resultados | 36 |
| CONCLUSIONES | 39 |
| RECOMENDACIONES | 40 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 41 |
| ANEXOS | 45 |
| Anexo 1.-Operacionalización de Variables | 46 |

Lista de Tablas

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Distribución de los Casos de acuerdo a Sexo y Edad. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 – 2016 | 25 |
| Tabla 2: Distribución de casos según Frecuencia de las Crisis Epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 - 2016 | 26 |
| Tabla 3: Características clínicas de pacientes con crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 - 2016 | 27 |
| Tabla 6: Tiempo de enfermedad promedio de los pacientes según recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016. | 28 |
| Tabla 7: Prueba de comparaciones múltiples para el tiempo de enfermedad según la frecuencia de crisis. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2012-2016..... | 29 |
| Tabla 8: Características clínicas asociadas a la recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016..... | 30 |
| Tabla 9: Resultado del electroencefalograma asociado a la recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016. | 31 |
| Tabla 10: Hallazgos de TAC/RMN asociados a la recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016..... | 32 |
| Tabla 11 Prueba de paralelismo del Modelo de regresión logística ordinal. | 33 |
| Tabla 12: Información de ajuste del modelo | 34 |
| Tabla 13: Pruebas de bondad de ajuste del modelo multinomial..... | 34 |
| Tabla 14: Factores asociados a la recurrencia de crisis epiléptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016..... | 35 |
| Tabla 15: Riesgo relativo ajustados de los factores asociados a la recurrencia de crisis epiléptica..... | 36 |

Resumen

Entre los pacientes con Epilepsia, que reciben tratamiento antiepiléptico, se puede observar que un porcentaje de ellos no controlan adecuadamente sus crisis epilépticas, produciéndose una recurrencia que repercute en la disminución del rendimiento laboral, académico y también en la esfera social de los pacientes. Existen factores que podrían estar asociados a una mayor recurrencia de crisis.

Objetivo General: determinar los factores asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2012-2016. **Tipo y diseño de la investigación:** Estudio Descriptivo, observacional, cuantitativo de corte transversal y correlacional. Se evaluó historias clínicas de 225 pacientes, igual o mayores de 15 años de edad, con Epilepsia activa, aplicándose una ficha de recolección de datos. **Resultados:** Al evaluar la asociación de la frecuencia de crisis con las características clínicas, sólo se verificó una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de enfermedad (KW=11.293; $p=0.004$), el número de fármacos, ($\chi^2=95.054$; $p=0.000$) y con la comorbilidad ($\chi^2=12.643$; $p=0.002$). Respecto al tiempo de enfermedad, el RR de tener menos de una crisis al mes a una crisis por semestre en lugar de una crisis al año a menos de una crisis anual es de 1.021 veces mayor cuando el tiempo de enfermedad se incrementa en un año (IC95%: 1,000 – 1-042); en cuanto al número de fármacos, considerando como referencia a más dos fármacos, el riesgo relativo de tener menos de una crisis al mes a una crisis por semestre en lugar de una crisis al año a menos de una crisis anual es de 3.404 veces mayor para los que son medicados con dos fármacos en comparación con los que son medicados con tres a más fármacos (IC 95%: 0.286 – 40.532); y el riesgo de tener más de una crisis al día a una crisis al mes en lugar de una crisis al año a menos de una crisis anual es de 9.806 veces mayor para los que son medicados con dos fármacos en comparación con tres a más fármacos (IC 95%: 1.992-47.619). **Conclusiones:** Los factores que se correlacionaron con mayor recurrencia de crisis, estadísticamente significativo, fueron el tiempo de enfermedad, el número de fármacos y la comorbilidad. No se encontró asociación con los hallazgos electroencefalográficos ni con los resultados de neuroimágenes.

Palabras clave: Epilepsia activa, recurrencia de crisis, factores asociados

Abstract

Among patients with Epilepsy, who receive antiepileptic treatment, it can be observed that a percentage of them do not adequately control their epileptic seizures, resulting in a recurrence that has an impact on the decrease in work, academic and social performance of the patients. There are factors that could be associated with a greater recurrence of crises. **General Objective:** to determine the factors associated with the recurrence of epileptic seizures in the Neurology service of Guillermo Almenara Irigoyen Hospital in the period 2012-2016. **Type and design of the research:** Descriptive, observational, quantitative cross-sectional and correlational study. Clinical histories of 225 patients, equal to or over 15 years of age, with active epilepsy were evaluated, applying a data collection sheet. **Results:** When evaluating the association of the frequency of crisis with the clinical characteristics, only a statistically significant association with the time of illness was verified (KW=11.293; $p=0.004$), the number of drugs ($\chi^2=95.054$; $p=0.000$) and with comorbidity ($\chi^2=12.643$; $p=0.002$). Regarding the time of illness the RR from having less than one crisis per month to one crisis per semester instead of one crisis per year to less than one annual crisis is 1.021times greater when illness time increases by one year (IC95%: 1,000 – 1-042); regarding the number of drugs, considering as a reference to two more drugs, the relative risk of having less than one crisis per month to one crisis per semester instead of one crisis per year unless an annual crisis is 3.404 times greater for those who are medicated with two drugs compared to those who are medicated with three or more drugs (IC 95%: 0.286 – 40.532); and the risk of having more than one crisis a day to a crisis a month instead of a crisis a year unless an annual crisis is 9.806 times greater for those who are medicated with two drugs compared to three or more drugs (IC 95%: 1.992-47.619). **Conclusions:** The factors that were correlated with greater recurrence of crisis, statistically significant, were the time of illness, the number of drugs and comorbidity. No association was found with electroencephalographic findings or neuroimaging results.

Key words: Active epilepsy, crisis recurrence, associated factors

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación Problemática

La epilepsia es una patología que afecta a cerca de 70 millones de personas en el mundo y al menos 5 millones de personas en Latinoamérica y el Caribe. En nuestro país el número de personas con epilepsia estarían entre las 186,910 – 560,730 personas (Moyano, 2016).

En el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo comprendido entre los años 2012-2016, se atendieron en forma ambulatoria 2,617 pacientes de 15 años de edad a más.

En el manejo de los pacientes con Epilepsia se observa que un porcentaje de pacientes no controlan adecuadamente sus crisis, produciéndose una recurrencia de éstas, que repercute en la disminución del rendimiento laboral, académico y también en la esfera social de los pacientes.

También existen factores que podrían estar asociados a una mayor recurrencia de crisis, como la etiología de la enfermedad, la evidencia de las descargas epileptiformes en la Electroencefalografía, y lesiones en los estudios de neuroimágenes; por lo que estos pacientes requieren de un tratamiento farmacológico que comprende más de un fármaco antiepiléptico; en estas condiciones la enfermedad puede repercutir en la calidad de vida de los pacientes.

En el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen se tiene la necesidad de identificar los factores que se asocian a una mayor recurrencia de crisis epilépticas y que probablemente hace necesario que los pacientes requieran de un mayor número de fármacos antiepilépticos o de nuevos fármacos antiepilépticos.

1.2 Formulación del Problema

¿Cuáles son los factores asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas en el Servicio de Neurología del HNGAI, 2012-2016?

1.3 Justificación de la Investigación

1.3.1 Justificación teorica

La epilepsia es una enfermedad cerebral no transmisible crónica que afecta a personas de todas las edades, su característica es la presentación de crisis epilépticas en forma recurrente.

La epilepsia se constituye en la tercera causa de atención en la Consulta ambulatoria en la especialidad de Neurología. Para el diagnóstico de los pacientes con Epilepsia, se requiere de una adecuada historia clínica, registro Electroencefalográfico y estudios de neuroimágenes como la Tomografía axial computarizada y/o Resonancia Magnética Nuclear.

Se estima que el 70% de pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente pueden presentar control de las crisis si se diagnostican y tratan en forma adecuada. (OMS, 2019); mientras el 20-30% de los pacientes con epilepsia no tienen un control adecuado de las crisis. (Ortiz, P. 2009)

Es necesario identificar los factores asociados a la presencia de crisis que son refractarias a la terapia antiepiléptica, y que la literatura menciona en diversos estudios: edad de paciente, lesión estructural como causa de epilepsia, presentación de múltiples crisis durante el tratamiento, crisis focales, estudio electroencefalográfico anormal o coexistencia de una anomalía neurológica en la exploración o deterioro cognitivo.

En el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, no se cuenta con estudios que hayan identificado a los factores (clínicos, neurofisiológicos y de neuroimágenes) que pueden influir en el curso de la

Epilepsia, y que pueden impactar en las actividades de los pacientes que son atendidos en forma ambulatoria.

1.3.2 Justificación práctica

El Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, recibe a pacientes de diversos centros asistenciales de EsSalud de Lima y otros departamentos del país. Por ser un hospital de III Nivel, y de referencia, los pacientes con epilepsia son enviados desde otros niveles de atención, para la evaluación diagnóstica y manejo terapéutico, cuando así lo requieren.

En el mencionado servicio se evalúan a pacientes no solo de edad adulta, sino desde los 15 años de edad a más, ya que no son asumidos por la Unidad de Neuropediatría del Hospital; a diferencia de otros servicios de Neurología de otros hospitales.

En el Seguro Social se ha llevado a cabo un estudio relacionando calidad de vida y factores pronósticos de los pacientes con epilepsia refractaria (Proel, P. 2010).

El interés de este trabajo fue determinar qué factores se asociaban con la recurrencia de crisis en pacientes con Epilepsia farmacosensible; esta información, permitirá al médico neurólogo, prestar atención preferente al factor(es) y poder conseguir un mejor control de las crisis epilépticas. Esta información también permitirá tomar decisiones sobre la necesidad de contar con recursos humanos interesados en la Epileptología, y también de contar con equipamiento para el diagnóstico de dicha enfermedad.

1.4 Objetivos de la Investigación

1.4.1 Objetivo General

Determinar los factores asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.

1.4.2 Objetivos específicos

- a) Determinar los factores clínicos asociados a la recurrencia de crisis epilépticas en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.
- b) Determinar los factores electroencefalográficos asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.
- c) Determinar los factores imagenológicos asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Marco filosófico o epistemológico de la investigación

La Epilepsia es una de las pocas enfermedades que a través de la historia de la medicina, ha sido evaluada en forma muy diversa, no solo en su definición, clasificación y tratamiento sino también en su etiología (Duarte, S., 2015).

Las primeras descripciones que se conocen sobre la Epilepsia, es en la edad Antigua (años 1067 y 1046 a. de C), siendo considerada como una enfermedad producida como castigo divino por haber trasgredido las leyes divinas. En esa época se describe el libro llamado *Sakikku*, considerado como el libro de todas las enfermedades. Allí se denomina a la epilepsia, *antashube* o *antasubba*, un término sumerio cuya traducción significa “la enfermedad de las caídas”, y en las tablas de piedras se describen algunos aspectos clínicos de dicho mal, como el inicio de la crisis con un grito, giro del cuello, la tensión en las manos y los pies y la pérdida de la conciencia.

En los alrededores de los años 400 a. de C., aparecieron los escritos de Hipócrates y él conjuntamente con sus discípulos, desarrollaron la medicina griega “científica”, considerando que la epilepsia no era una enfermedad sagrada, sino un desequilibrio de los humores, donde predominaba el carácter flemático y por lo tanto para su tratamiento se debía considerar a las dietas y las drogas, y plantean que el origen se encuentra en el cerebro.

Galeno (130-230 a. de C), realizó descripciones de las crisis generalizadas, y también localizó el origen de la epilepsia en el cerebro. A través de sus escritos *En las partes Afectadas*, y *Consejos a un Niño Epiléptico*, quiso transmitir explicaciones sobre la fisiología y definición de la epilepsia.

En el Perú el médico Hipólito Unánue, explicaba que las crisis convulsivas, eran debido a la necesidad de los nervios débiles por ser movibles y afectarse con el menor grado de excitación de un modo convulsivo, fuerte y tenaz; era obvio que

había confusión entre epilepsia e histeria y esta confusión perduró durante muchos años. Posteriormente, en 1807, otro médico peruano, M Tafur, creía que la epilepsia era incurable y manifestaba que no debía “atormentarse al paciente con una medicina infructuosa y vana”.

En el siglo XX, se avanzó respecto a las causas que originan la Epilepsia, y hubo avances en la creación de nuevos recursos para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Hans Berger (1873-1941) fue el primero en describir el electroencefalograma, para detectar la afección eléctrica cerebral.

El surgimiento de los rayos X y los estudios de neuroimágenes permiten que pueda explorarse las estructuras cerebrales en forma más certera, siendo de mucha importancia el rol que cumple en la etiología de las crisis epilépticas.

Desde la década 1920, la farmacología ha avanzado en manera muy importante y, luego de la denominada década del cerebro, la aparición de nuevos fármacos, han permitido mejorar la calidad de vida de estos pacientes

A pesar de estos avances, en los tiempos actuales aún existen prejuicios sociales en diversos aspectos de la epilepsia, llegando a la estigmatización de la persona con esta enfermedad.

Es necesario que los Profesionales de la Salud, en especial los médicos sepamos manejar adecuadamente a estos pacientes, identificando los factores que puedan hacer que lleve una mejor calidad de vida, lo que impactará en él, su entorno familiar y social.

2.2 Antecedentes de la Investigación

Olivè-Gadea, M., Requena, M., Fonseca, E., Quintana, M., Santamarina, E., Abaira del Fresno, L., Álvarez-Sabín, J., Salaz-Puig, X., y Toledo, M.(2019), llevaron a cabo un estudio retrospectivo, observacional en el Hospital Vall d'Hebron, España, para describir la distribución etiológica de crisis epilépticas y la relación entre etiología y semiología en pacientes que ingresaron al Departamento de Emergencia, e identificar los factores pronósticos tempranos para la recurrencia de crisis y mortalidad. Realizaron un análisis de regresión logística múltiple para

establecer las variables independientes asociadas con alta recurrencia de crisis durante el primer año. Registraron a 289 pacientes adultos, cuyo promedio de edad fue 55.9 (+21.9 años). La recurrencia de crisis observada durante el seguimiento fue reportado en 37.1% y fue más común en pacientes con crisis sintomática en (50 pacientes, 41%); siendo los predictores independientes de recurrencia: presencia de tumores (OR 5.1, IC 1.7-11.8; $p < 0.01$), edad joven (OR 0.9, IC 0.97-0.99; $p < 0.05$), y un diagnóstico previo de epilepsia (OR 3.5, IC 1.9-6.3; $p < 0.01$).

Shinya, T., Tomotaka, T., Masafumi I., Takayuki, M., Kazuki, F., Soichiro, M., Kazuyuki, N., y Kazunori, T. Shinya (2017), realizaron un estudio retrospectivo en pacientes que habían acudido al departamento de Medicina Cerebrovascular del Centro Nacional Cerebral y Cardiovascular, Osaka, Japón, con el propósito de identificar los predictores de recurrencia de crisis en pacientes con un primer episodio post stroke. Clasificaron la crisis post stroke como temprana (dentro de la primera semana post stroke) y tardía (a partir de la segunda semana). Fueron 153 pacientes ingresados al hospital entre julio 2010 y junio 2014, y que tuvieron seguimiento hasta junio 2015, debido a un primer episodio de crisis epiléptica. Del total de pacientes, 63 tuvieron crisis temprana y 90 crisis tardía; posteriormente sólo analizaron a 113 pacientes (hubo pérdida de seguimiento de 40 pacientes). Los predictores de recurrencia de crisis fueron evaluados para cada grupo con el Test exacto de Fisher y los modelos de regresión para identificar predictores independientes de recurrencia. Como resultado encontraron que los factores significativamente asociados con recurrencia de crisis fue la presencia de estado epiléptico en el grupo de crisis temprana (OR 4.75, 95% CI 1.28-17.62) y la edad más joven en grupo de crisis tardía (OR 0.95, 95% CI 0.93-0.99).

Delgado, J. (2017) realizó la tesis doctoral *Factores asociados a epilepsia refractaria*, con un estudio analítico, casos y controles, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, del año 2011 al 2014, deseando conocer cuáles eran los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria. Así encontró que entre los factores clínicos estaban: síndrome epiléptico sintomático, edad de inicio de la epilepsia, más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento, dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento, alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento y estado epiléptico o salvass de crisis en el curso de la enfermedad

epiléptica. También encontró entre los factores, la presencia de una lesión estructural en las neuroimágenes; y con relación a factores farmacológicos fue la falla en la respuesta al primer fármaco antiepiléptico y el número de fármacos antiepilépticos utilizados ineficaces.

XingHua Tang, Peimin Yu, Ding Ding, Yan Ge, Yunbo Shi, Ping Wang, Guoxing Zhu, Zhen Hong. (2017), desarrollaron un estudio en el departamento de Neurología del Hospital Huashan, Shanghai, China, entre enero 2007 y mayo 2011; y evaluaron a 1282 pacientes con epilepsia. De este grupo, 292 pacientes entre 14 y 80 años de edad, se agruparon de acuerdo a los factores de riesgo para recurrencia de crisis; y de los cuales 119 pacientes habían discontinuado la terapia antiepiléptica y recayeron. Utilizando la regresión de Cox para el análisis multivariado, encontraron que los siguientes factores estuvieron relacionados con la recurrencia de crisis: si recibieron más de un fármaco antiepiléptico ($HR = 2.53$, $IC\ 95\% = 1.24-5.16$) y si tuvieron más de 6 meses sin iniciar la terapia antiepiléptica ($HR = 1.47$, $IC\ 95\% = 1.004-2.15$).

Martínez-Juárez, I., Moreno, J., Ladino, L., Castro, N., Hernández-Vanegas, L., Burneo, J., Hernández-Ronquillo, L. y Téllez-Zenteno, J. (2016), revisaron la literatura respecto al riesgo de recurrencia luego de una primera crisis no provocada. Encontraron en un metaanálisis de 13 estudios, con 1,930 pacientes, que la presencia de anormalidades epilépticas en el EEG, lesiones epileptógenas en neuroimagen y crisis nocturnas aumenta el riesgo de recurrencia. Mencionan que Berg y Shinnar describieron el riesgo más bajo de recurrencia en el grupo de pacientes con epilepsia idiopática o genética con un EEG normal (24%; $IC\ 95\% = 19-29\%$) y el riesgo más alto lo tuvo el grupo de pacientes con crisis sintomáticas remotas y un EEG anormal (65 %, $IC\ 95\% = 55-76\%$).

Kim, h., Park, K., Choi K., y Lee, H., (2016), realizaron un estudio retrospectivo en el Departamento de Neurología de la Escuela de Medicina Ewha y el Instituto de Investigación Médica Ewha, Corea del Sur, con el propósito de determinar los factores predisponentes de recurrencia de crisis en sobrevivientes de un stroke isquémico. Revisaron 3792 casos del Registro de Stroke Ewha, y encontraron 124 (3.3 %) pacientes que habían presentado crisis epiléptica post stroke

isquémico. De estos pacientes, un 38.7% (48) tuvieron crisis temprana y 61.3% (76) presentaron la forma tardía de crisis. En el grupo de crisis temprana, la recurrencia de crisis fue más prevalente en sexo masculino, si es que presentaban fibrilación auricular o lesión cortical isquémica, discapacidad funcional severa y crisis parciales. En el grupo de crisis tardía, la recurrencia de crisis fue más común en pacientes más jóvenes (< 65 años), varones, lesión extensa isquémica y crisis parciales.

Rizvi, S., Ladino, L., Hernández-Ronquillo, L., y Téllez-Zenteno, J. (2016), realizaron una revisión de la literatura publicada desde 1980 hasta el 2016, a fin de prever cuál es el riesgo de recurrencia luego de una primera crisis en población adulta. Estando de acuerdo con lo señalado por la Academia Americana de Neurología, en el año 2015, que describió 04 factores con alto riesgo para la recurrencia de crisis: EEG con anomalías epileptiformes, un daño cerebral importante como el stroke o trauma craneal, una anomalía en neuroimágenes y crisis epiléptica nocturna.

Rossiñol, A., Molina, I., Rossiñol, T., y García-Mas. A. (2013), realizaron un estudio para evaluar las relaciones entre la Calidad de vida y la percepción de salud general y los parámetros clínicos más relevantes en 29 pacientes con epilepsia que acudían a una consulta ambulatoria de neurología, por un periodo de 6 meses, para obtener orientaciones que ayuden a una valoración más global del paciente y su enfermedad. Aplicaron la adaptación española del inventario Quality of Life in Epilepsy, el 12-item General Health Questionnaire, el miniexamen cognitivo y se registraron los parámetros clínicos (diagnóstico, años de enfermedad, hallazgos electroencefalográficos, tipo de crisis, respuesta a la medicación y efectos secundarios). El estudio lo hicieron sin criterios de exclusión. Realizaron un estudio correlacional entre las variables del estudio, y encontraron que las personas con epilepsia tenían mayormente una percepción de Calidad de vida normal o buena, así como ausencia de deterioro cognitivo. También evidenciaron que la mayoría de los pacientes mostraban una buena respuesta a la terapia antiepiléptica, y solo 2 de 29 pacientes tenían una epilepsia farmacorresistente; asimismo, sólo 5 de 29 pacientes presentaron más de cinco efectos secundarios. Sin embargo se encontró una relación negativa y significativa entre Calidad de vida y frecuencia de ocurrencia de crisis ($r = -0,44$; $p < 0,05$); lo mismo ocurría con tipo de crisis y EEG ($r = -0,438$; $p < 0,05$).

También encontraron una relación significativa y negativa entre tiempo del diagnóstico de epilepsia y los efectos secundarios de la medicación (mayor número) ($r = -0,473$; $p < 0.05$); por otro lado, hallaron una relación positiva entre la frecuencia de las crisis y la dificultad en la respuesta a la terapia ($r = 0,759$; $p < 0.01$).

Yuan, G., Gao, D., Han, S. y LV B. (2013), realizaron un estudio retrospectivo en el Departamento de Neurocirugía del Hospital General de Shenyang Military Area Command of Chinese PLA, China, con el objetivo de investigar las características clínicas, y los principales tratamientos de las crisis epilépticas recurrentes en pacientes con enfermedades neurológicas. Incluyeron a 13 pacientes *con* crisis epilépticas muy recurrentes, lo que motivó el ingreso hospitalario entre enero 2011 y junio 2012. Detectaron la presencia de 4 tumores frontales (derechos), 1 quiste aracnoideo frontal izquierdo, 1 hemangioma cavernoso frontal derecho, 1 encefalomalacia frontal izquierda, 1 “reblandecimiento” frontal bilateral y 1 infarto cerebral frontal derecho. Asimismo, hallaron que, la causa del agravamiento de las crisis fue debida a la suspensión de los fármacos antiepilépticos, la reducción o el cambio de estos fármacos.

Torres-Ferrús M, Toledo M, González-Cuevas M, Seró-Ballesteros L, Santamarina E, Raspall-Chaure M, Sueiras-Gil M, Cambrodí-Masip R, Sarria S, Alvarez-Sabín J, Salas-Puig J (2013) realizaron un estudio descriptivo transversal en el Hospital Universitario d `Hebron, Barcelona, incluyendo a todos los pacientes mayores de 16 años diagnosticados de epilepsia, en el período enero 2009 a mayo 2011. Recolectaron información de 1,557 pacientes con una edad media de 45,4 +/- 18,9 años (rango: 16-91 años), y encontraron que la epilepsia focal sintomática fue el síndrome epiléptico más prevalente a cualquier edad. Asimismo observaron que más de dos tercios de los pacientes con epilepsia estaban tratados con un único fármaco anticonvulsivante.

Phabphal, K.,azz Greater, A., Limapichat, K. Sathirapanya, P., y Setthawatcharawanich, S. (2013) realizaron un estudio retrospectivo, tipo caso-control, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Songklanagarind, Tailandia; a fin de determinar los factores de riesgo de recurrencia de crisis en ancianos con epilepsia. Incluyeron 278 pacientes mayores de 65 años que habían

tenido una primera crisis. El análisis univariado encontró que los factores que intervienen en la recurrencia de crisis son: la etiología de las crisis, EEG y estado epiléptico como presentación inicial. En el análisis regresión múltiple, la etiología de las crisis (OR 11.15, IC 3.99-31.09; $p < 0.01$) y anormalidades en el EEG (OR 5.72, IC 2.65-12.37; $p < 0.01$) fueron factores estadísticamente significativos para la recurrencia de crisis hasta los 2 años de seguimiento. La edad, el sexo, la duración del tiempo entre la primera crisis y el diagnóstico de crisis, tipo de crisis y el uso de fármacos antiepilépticos, no fueron estadísticamente significativos para predecir la recurrencia de crisis.

Pérez P. (2010) en su trabajo descriptivo, observacional y transversal, sobre Calidad de vida y epilepsia refractaria, realizado en consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital Grau de EsSalud, identificó 35 pacientes con Epilepsia refractaria, y encontró que el 82.9 % de los pacientes manifestaron una mala calidad de vida por los eventos adversos de las DAE y contrariamente solo el 45.7% manifestaron una mala calidad de vida por la frecuencia de crisis.

Chong, J., Kudrimoti, H., López, D. y Labiner, D. (2010), en un estudio sobre epilepsia en Arizona, y utilizando el 2005-2006 Arizona Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), encontró que las personas con epilepsia activa tuvieron una calidad general de vida inferior. Los modelos de regresión sugirieron que para las personas con epilepsia activa, desarrollaban menor actividad física, mientras que para las personas con epilepsia inactiva o controlada, éstos tenían, significativamente, más actividad física diaria.

Bauer, J., Buchmüller, L., Reuber, M. y Burr, W. (2008), y col realizaron un estudio retrospectivo, compuesto por 500 pacientes con epilepsia controlada y 321 con epilepsia refractaria. De los 500 pacientes controlados, 377 tenían epilepsia sintomática/criptogénica y 123 tenían epilepsia idiopática generalizada. Del grupo de pacientes con epilepsia sintomática/criptogénica un 35,7% se controló con monoterapia, mientras que un 29,6% se controló con politerapia de dos o más antiepilépticos. No se observó superioridad en este caso de ningún antiepiléptico en monoterapia. En los casos de epilepsia idiopática generalizada, el 35,9% se controló

con monoterapia y el 15,6%, con politerapia. Por los datos que obtuvieron los autores proponen que la politerapia usada apropiadamente puede ser más efectiva de lo que se suele considerar.

Shorvon, S. y Luciano, A. (2007), plantearon que un factor importante en el pronóstico de la epilepsia es su carácter temporal, es decir el tiempo en que la epilepsia está activa. El estableció que el pronóstico de la epilepsia de reciente inicio es excelente, en tanto el pronóstico en la epilepsia crónica es mucho menos bueno, y mientras más tiempo se mantiene la epilepsia activa, es menos probable que se logre el control de las convulsiones; por lo que concluyó que la respuesta a la terapia, a largo plazo, es un factor muy importante para el pronóstico de la enfermedad. Planteaba que existe posibilidad de que la epilepsia sea refractaria, cuando no se obtiene el control de las crisis epilépticas luego de unos años de la aparición de las crisis, al estar utilizando la terapia incorrecta, lo cual es muy importante, ya que hace evidente que el médico debe tomar una actitud activa y de exploración a las drogas para los que la búsqueda de ausencia de crisis es la principal prioridad

Rivera, E., Troncoso, S. y Silva, M. (2005), realizaron un estudio transversal, descriptivo y observacional, con la finalidad de evaluar los factores que influyen en la calidad de vida de pacientes que se atendían en los Hospitales Van Buren y G.Fricke. Para ello aplicaron una encuesta validada QOLIE-31 entre enero y abril de 2004. Incluyeron a pacientes entre los 18 y 65 años de edad, con un tiempo de enfermedad de más de 6 meses y que recibían terapia antiepiléptica. Observaron asociación entre la elevada frecuencia de crisis y la politerapia como factores que influyen fuertemente en la calidad de vida de los pacientes; afectando sobre todo al sexo femenino y a la edad media, independientemente del tipo de crisis y de la duración de la enfermedad.

Díaz, E., Pereda, F., Castro, K., Espejo, K. y Vicuña, C. (2002), llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el Servicio de Neurología del Hospital Belén de Trujillo, para evaluar los factores asociados a la remisión de crisis epilépticas. Incluyeron a 80 pacientes, con edad mayor o igual a 15 años, con diagnóstico de Epilepsia y haber recibido tratamiento farmacológico por lo menos durante un año. Encontraron que la remisión de crisis epilépticas estuvo asociada a la ausencia de

factores precipitantes de crisis y ausencia de enfermedades que afectan el control de las crisis. En tanto, no encontraron asociación entre el pronóstico de la epilepsia con el tipo de crisis, el número de crisis antes de la terapia farmacológica, etiología de la epilepsia, respuesta de las crisis a la primera droga anticonvulsivante y cumplimiento con la terapia farmacológica.

2.3 Bases Teóricas

2.3.1 Epilepsia

La Epilepsia es un desorden caracterizado por crisis epilépticas recurrentes, siendo éstas eventos transitorios de síntomas o signos causados por descargas neuronales excesivas o sincrónicas.

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) (2014), la epilepsia “es una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis epilépticas, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición” (Fernández-Suarez, E., 2015) e incluye cualquiera de las tres posibles condiciones (Fisher, R., 2014):

- Presencia de al menos dos crisis no provocadas (o refleja) separadas por > de 24 horas.
- Una primera crisis no provocada (o refleja) y un alto riesgo de recurrencia durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60%); después de dos crisis no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome epiléptico reconocido.

En el año 2006, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que la incidencia promedio de epilepsia en Europa fue de 24 por 100 mil habitantes y en América del Norte, de 53 por 100 mil hab. Se estimó que en el mundo existían 50 millones de personas con epilepsia, y solo 10 millones recibían terapia regular.

En el Perú no se han llevado a cabo estudios epidemiológicos que nos permitan conocer la incidencia ni prevalencia en epilepsia. En el año 2008, en los establecimientos del Ministerio de Salud se atendieron 41,442 pacientes con epilepsia de un total de 12,357,700 pacientes atendidos, lo que representó el 0.0335%. (Espinoza, 2014)

La prevalencia de la epilepsia, varía por grupo etario, y región en el mundo, oscilando entre 4 a 10 por cada 1,000 habitantes.

En nuestro país, la mayoría de personas con epilepsia son atendidas por médicos no especialistas, por lo que recae la responsabilidad de que se encuentren adecuadamente capacitados en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento. También será importante que estos profesionales de la salud sepan en qué casos se hace necesario el manejo a cargo del médico neurólogo. (Espinoza, 2014).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), ha realizado en los últimos años diversas clasificaciones. En el año 1981, en la ciudad de Kioto redactó la primera clasificación de las crisis epilépticas, basándose en criterios clínicos, electroencefalográficos y del sustrato anatómico y define el concepto de crisis parciales, generalizadas y las denominadas crisis no clasificables.

2.3.2 Número de crisis

Hace muchos siglos el pronóstico de la epilepsia ha sido considerado con gran pesimismo. Hipócrates creía que “las crisis que comienzan en la edad adulta duran hasta la muerte” (World Health Organization.2005), mientras Gowers afirmaba en 1881 que “el cese espontáneo de las crisis es un evento tan raro que no es previsible en un caso concreto” (Ramos, 2004)

Las crisis epilépticas son comunes y se ha estimado que al menos el 10% de la población experimentará una en su vida; es por eso que el médico deberá evaluar a cada paciente y diferenciar si el paciente tiene un cuadro de epilepsia y si el paciente tiene alto riesgo de recurrencia de crisis. (Rizvi, S., Ladino, L., Hernández-Ronquillo, L., y Téllez-Zenteno, J., 2016).

Se menciona también que el número de crisis que ha presentado el paciente antes del inicio del tratamiento o durante los primeros 6 meses después de la primera crisis es un factor que puede determinar el pronóstico de la epilepsia. (Ortiz, 2009).

Actualmente se conoce que la epilepsia tiene una historia natural con tres presentaciones: curación con o sin fármacos, resistencia a la terapia o muerte súbita del paciente debido a causas directas o indirectas de la epilepsia (Carreroza, 2004)

El Estudio Nacional Inglés de Epilepsia en la Práctica General (NPGSE), realizó un estudio poblacional entre el año 1984 al 1987 y encontró 564 pacientes con epilepsia, a quienes hicieron un seguimiento clínico por 9 años, observando que el 86% de los pacientes con epilepsia habían logrado una remisión de tres años y el 68% una remisión de cinco años; analizando que quienes recayeron en los primeros 12 meses presentaron un pronóstico considerablemente peor que los que recayeron después; y que la probabilidad de remisión, aunque es mayor en los primeros años, se produce también después, aunque en menor medida (Ortiz, P. y Sancho, J., 2009).

La persistencia de las crisis epilépticas obliga a descartar variables dependientes del paciente, del médico y del tratamiento. Entre las primeras están la poca adhesión al tratamiento indicado y el estilo de vida inadecuado como en el caso de consumo de alcohol, el trasnochar, la auto suspensión de la medicación, no control de los factores precipitantes, entre otros.

Los factores dependientes del médico tratante pueden ser un diagnóstico errado al catalogar como epilepsia un fenómeno paroxístico no epiléptico; una clasificación no acertada de las crisis y del síndrome epiléptico; no reconocer una enfermedad epiléptica progresiva o la falla en detectar factores precipitantes de las crisis. En el aspecto terapéutico cabe mencionar una mala selección del medicamento, una dosis o dosificación insuficiente, una combinación inadecuada de fármacos o la presencia de interacciones farmacológicas (David, P. 2010).

2.3.3. Comorbilidades

Siendo la Epilepsia una enfermedad crónica, es necesario que se pueda actuar sobre los factores de riesgo modificables que ayude a tener una mejor calidad de vida. Chong J. y col. (2010) observaron que tener varias comorbilidades médicas

afecta la salud física y mental, de cualquier persona incluyendo los pacientes con epilepsia. Asimismo reportaron que, los modelos de regresión sugerían que los pacientes con epilepsia activa, tienen días de poca actividad física, mientras que los pacientes con epilepsia inactiva, además de tener comorbilidades tienen días con mayor actividad física.

Phabphal, K (2013), en un estudio retrospectivo, caso- control, seleccionó a 278 pacientes de más de 65 años de edad, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Songklanagarind, Tailandia; y encontró que no había diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, duración de las crisis, tipo de crisis, comorbilidad y terapia antiepiléptica en pacientes que tenían o no tenían recurrencia de crisis.

2.3.4. Etiología

En 1989, en la reunión de Nueva Delhi, la ILAE emitió una nueva clasificación, dirigida específicamente a las epilepsias y síndromes epilépticos, estableciendo su etiología en tres categorías: idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas. Las idiopáticas, traducen un origen genético o posiblemente genético. Las sintomáticas reflejan la existencia de una causa demostrable. Finalmente, las criptogénicas, es denominación que etimológicamente proviene de la palabra griega (oculto), y comprende aquellas epilepsias que se consideran de origen sintomático, pero en las que no es posible identificar la causa (Casas-Fernández, 2012). En el año 2010 se ha realizado la última revisión terminológica y conceptual de las crisis epilépticas.

El presente trabajo se realizó con la clasificación de la ILAE hecha en el año 1981, debido a que en el Hospital G. Almenara Irigoyen, mayoritariamente se utiliza dicha clasificación.

Dependiendo de la edad, las causas más frecuentes de la Epilepsia, son las infecciones del sistema nervioso central, los riesgos perinatales, el traumatismo

encéfalo craneal, la epilepsia idiopática, los tumores, la enfermedad cerebrovascular, las enfermedades degenerativas, y la esclerosis hipocampal.

Yuan, 2013, menciona que algunas enfermedades neurológicas frecuentemente presentan epilepsia, incluyendo los tumores cerebrales, malformaciones arteriovenosas, hemangiomas cavernoso, trauma craneoencefálico y displasia cortical cerebral. El mecanismo por el que estas lesiones producen epilepsia es debido al daño que producen en la estructura cerebral o en la función nerviosa. Los tumores producen epilepsia con variada frecuencia; así en los gliomas se observa del 30-40%, y en los oligodendrogliomas el 70%.

Todos los estudios disponibles muestran alguna influencia de la etiología en el pronóstico de la epilepsia. Esta asociación es clara en lo referente a las crisis secundarias a déficit neurológicos presumiblemente presentes al nacimiento, tal es el caso de las encefalopatías epilépticas de la infancia o algunas de las lesiones cerebrales congénitas, que se asocian con un pronóstico pobre (Shorvon, S. & Luciano, A., 2007).

Rizvi (2016), observa que la recurrencia de crisis es más alta en pacientes que tienen una Epilepsia con etiología sintomática, con relación a la etiología idiopática y criptogénica

2.3.5 Electroencefalografía

La electroencefalografía (EEG) es una prueba muy útil en el diagnóstico y la clasificación de crisis epilépticas y síndromes epilépticos, es por ello que dentro de la evaluación de los pacientes con epilepsia se debe de realizar este examen neurofisiológico. La EEG revela anormalidades epileptiformes en, aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes, anormalidades que son predictivas de la recurrencia de crisis.

La EEG tomada en forma prolongada, como el videoelectroencefalograma y el registro EEG ambulatorio de 24 horas, puede ayudar en el diagnóstico del tipo de crisis y de síndromas epilépticos, cuando la anamnesis y los registros EEG

interictales no son suficientes para establecer el tipo de crisis. El EEG ictal e interictal, ayuda a diferenciar una crisis parcial de una generalizada. También es de mucha ayuda la monitorización EEG en el control y seguimiento del tratamiento y aporta información del pronóstico, ya que la persistencia de crisis electrográficas y/o actividades periódicas se asocian a un mal pronóstico (López-Trigo, J., Blanco, T. y Ortiz, P., 2011).

Las anormalidades epileptiformes en el EEG, han sido asociadas con un riesgo incrementado de recurrencia de crisis epilépticas (Rizvi, 2016).

2.3.6 Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen, en especial la Tomografía axial computarizada (TAC) craneal, normalmente se deben realizar al inicio del diagnóstico de epilepsia, salvo en los casos en que se considera que se trata de una epilepsia generalizada idiopática. En los últimos años la resolución que nos brinda la Resonancia Magnética Nuclear ha permitido acceder a etiologías más específicas, como la esclerosis del hipocampo, tumores de bajo grado, malformaciones vasculares, entre otras lesiones. (Vélez, NJ, 2012)

Las neuroimágenes proveen un importante apoyo para establecer el sustrato patológico de la epilepsia, lo que es fundamental para el diagnóstico, tratamiento y determinación del pronóstico de pacientes con epilepsia. (Naymee, J., 2012).

2.3.7 Número de fármacos

La finalidad del tratamiento en epilepsia es la reducción del número y severidad de la crisis, con la menor cantidad de efectos colaterales posibles.

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos antiepilépticos, los que han demostrado en los estudios farmacológicos tener menos efectos adversos y una supuesta mejor eficacia.

Yuan, 2013, menciona que la base del tratamiento, es seleccionar el FAE correcto, de acuerdo al tipo de crisis y síndrome epiléptico. De preferencia debe dar monoterapia, si ésta falla, se reemplaza por otro fármaco, siempre en monoterapia, si

el segundo fármaco no controla las crisis tiene que dar terapia combinada, recomendándose que la dosis inicial sea baja, y luego en forma progresiva, en 4 a 8 semanas se pueda alcanzar la dosis efectiva.

Mercadé Cerda, J.M., y col (2016) en la Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia, hace mención que las evidencias científicas respecto al tratamiento de la primera crisis generalizada tónico clónica, recomiendan no usar fármacos antiepilépticos hasta que no se presente la segunda crisis generalizada tónico clónica, de etiología desconocida; y mencionan que si bien la terapia con las drogas antiepilépticas reduce el riesgo de recurrencia en corto plazo de tiempo, no alterará el pronóstico a la largo plazo, a efectos de remitir las crisis epilépticas.

Antes de tipificar si la epilepsia no es farmacosenible es necesario revisar algunos aspectos de diagnóstico y tratamiento que pueden interferir con el éxito terapéutico:

- El paciente no tiene epilepsia.
- Existe error en el diagnóstico del tipo de crisis.
- El paciente no cumple el esquema terapéutico o éste tiene dosis inadecuada o hay una mala selección del fármaco.
- No existe control de los factores desencadenantes.
- No se detecta una lesión estructural.

La Organización Mundial de la Salud define la discapacidad “como el menoscabo de la capacidad para realizar una actividad en la forma en que se considera normal para el ser humano”. Es por ello que se ha establecido la escala de Rankin aplicada a la epilepsia, en propuesta de la Asociación Médica Americana (Cruz, G., 2005):

Grado 1. Paciente con epilepsia totalmente controlada. No hay discapacidad.

Grado 2. Paciente con crisis con frecuencia media mensual o menor.

Discapacidad de menos del 25%.

Grado 3. Paciente que sufre crisis con promedio de frecuencia mayor que mensual (dos a tres mensuales). Discapacidad del 25 al 49%.

Grado 4. Paciente que presenta crisis con frecuencia igual o mayor a cuatro mensuales. Discapacidad del 50 al 75%.

Grado 5. Paciente que, más allá del número de crisis, depende de otra persona para las actividades de la vida diaria. Discapacidad de más el 75%.

Rivera, E., Troncoso, S. y Silva, M. (2005) han dividido la frecuencia de crisis en 5 grupos:

- 1) Más de 1 al día a 2 crisis por semana
- 2) 1 crisis por semana a 1 por mes
- 3) Menos de 1 al mes a 1 crisis por semestre
- 4) Una crisis al año
- 5) Menos de una crisis anual.

Los principales factores de riesgo de recurrencia, y que pueden establecer el pronóstico de la epilepsia son (Cruz, G., 2005):

- La edad por debajo de los 25 años,
- la transgresión del tratamiento antiepiléptico,
- el consumo de alcohol o de drogas,
- antecedentes de presentación de gran número de crisis antes de conseguir el control farmacológico.
- presentación de múltiples crisis durante el tratamiento,
- lesión focal de las crisis,
- la existencia de una electroencefalografía anormal o la acentuación de las alteraciones electroencefalográficas al suspender la medicación,
- la coexistencia de una anormalidad neurológica en la exploración o el deterioro intelectual.

Para Mercadé (2015), los factores que se asocian a un riesgo alto de recurrencia de crisis son: crisis parciales, número de crisis epilépticas, etiología sintomática, anormalidades en el examen neurológico, presencia de anormalidades paroxismales en el electroencefalograma y lesiones estructurales en los estudios de neuroimagen.

Olivè-Gadea (2019), encontró que entre los factores predictores independientes de recurrencia de crisis estaba la edad joven (en su estudio, dividió a sus pacientes en los siguientes grupos: <40, 40-50, 50-65 y más de 65 años de edad).

Shinya, T., (2017), encontró que los factores significativamente asociados con recurrencia de crisis fueron la presencia de estado epiléptico en el grupo de crisis temprana post stroke y la edad más joven en grupo de crisis tardía (OR 0.95, 95% CI 0.93-0.99).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio Descriptivo, observacional, cuantitativo de corte transversal y correlacional

3.2 Unidad de análisis:

Historia clínica de paciente ambulatorio con diagnóstico de Epilepsia farmacosensible del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

3.3 Población del estudio

Pacientes con diagnóstico de Epilepsia farmacosensible con manejo ambulatorio en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2012 al 2016. En el mencionado periodo se atendieron en el hospital 2,617 pacientes de 15 años a más, con el diagnóstico de Epilepsia. .

3.4 Tamaño de la Muestra

El tamaño de la muestra de los pacientes se realizó por una selección por conveniencia. El número que constituyó la muestra fue de 225 pacientes.

3.5 Selección de la Muestra

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con edades iguales o mayores a 15 años.
- b. Pacientes con diagnóstico de epilepsia activa, es decir pacientes que presentaban al menos en los últimos 5 años, crisis epilépticas con o sin tratamiento antiepiléptico.
- c. Pacientes evaluados en consulta externa del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre los años 2012 – 2016.

Criterios de exclusión:

- a. Pacientes con historias clínicas con datos clínicos incompletos y/o ausencia de exámenes auxiliares (electroencefalograma, estudios de neuroimagen).
- b. Pacientes con historias clínicas en mal estado (Ejemplo: ilegibles)

3.6 Técnica e Instrumentos de recolección de datos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Epilepsia, con manejo ambulatorio, en el Servicio de Neurología, entre el periodo 2012 al 2016.

El servicio de Neurología del Hospital Almenara Irigoyen evalúa a pacientes que hayan cumplido los 15 años de edad, ya que estos no son controlados por la Unidad de Neuropediatría, que está adscrito al departamento de Pediatría.

De las historias clínicas se tomaron los datos de filiación, datos clínicos, incluyendo la terapia antiepiléptica que recibía el paciente, el informe de Electroencefalografía y el informe de neuroimágenes (Tomografía axial computarizada y/o Resonancia Magnética Nuclear). La información obtenida se consignó en la Ficha de registro de datos (Anexo N°1).

3.7 Plan de Análisis de datos

Se utilizaron pruebas estadísticas para variables cualitativas que determinan la existencia de asociación. Para determinar cuáles son los factores asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas se utilizó la regresión logística ordinal.

Según Lee Baker (2018) la estadística jamás prueba la existencia o no de una relación entre un par de variables; “si ya se ha probado, más allá de toda duda, que existe una relación entre esto y aquello, entonces no hay nada que ganar al hacer un análisis estadístico. Es sólo cuando hay incertidumbre acerca de la relación que podemos aprender algo usando la estadística. Es por esta razón que la estadística no puede probar ni refutar la existencia de una relación, sólo puede decir cuán probable o improbable es que exista esta relación” Por otro lado señala que cuando se busca analizar la relación entre dos variables de tipo continuo como por ejemplo altura y

peso la prueba que se utiliza se llama prueba de correlación; mientras que, si una o ambas variables son categóricas, entonces la prueba se denomina de asociación.

Para el procesamiento y análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS V25 y la hoja de cálculo Excel 2016. Para el análisis univariado se calculó frecuencias y porcentajes y se elaboró tablas de frecuencia. Para el análisis bivariado se calculó porcentajes y se aplicó la prueba chi cuadrado de asociación, presentando los resultados en tablas de contingencia. Para el análisis multivariado se hizo uso de la regresión logística ordinal por la característica de la variable dependiente: frecuencia de crisis epilépticas. Para todas las pruebas de hipótesis se consideró un nivel de significancia de 0,05

3.8 Aspectos Éticos

Se solicitó la aprobación de la jefatura del Servicio de Neurología y de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia del Hospital N. G. Almenara I., el que mediante la aprobación del Comité de Investigación del Hospital, autorizó la realización de este estudio.

Asimismo, se cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina nuestra universidad.

Se guardó la confidencialidad de la información obtenida, precisando que los datos obtenidos solo serán utilizados para esta investigación.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Presentación de resultados.

4.1.1 Descripción de la muestra.

La muestra estuvo conformada por 225 pacientes, de los cuales 121 (53,8%) fueron de sexo femenino; la edad mínima fue de 15 años mientras que la máxima fue de 86 años con una edad promedio de 44.88 \pm 19.37 años.

En las mujeres la edad promedio fue de 46.24 \pm 18.24 años a diferencia de los hombres con una edad promedio de 43.31 \pm 20.59 años.

Tabla 1: Distribución de los Casos de acuerdo a Sexo y Edad. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 – 2016

| Sexo | n | Edad | | | |
|------------------|-----|------|-----|-------|------------|
| | | Mín | Máx | Media | Desv. Est. |
| Masculino | 104 | 15 | 86 | 43.3 | 20.6 |
| Femenino | 121 | 16 | 85 | 46.2 | 18.8 |

4.1.2 Frecuencia de Crisis

En lo referente a la frecuencia de crisis (Tabla 2), ésta se categorizó en una crisis al año a menos de una crisis anual, menos de una crisis por mes a una crisis por semestre, y finalmente, más de una crisis al día a una crisis al mes.

4.1.3 Factores clínicos

Entre los factores clínicos estudiados se encuentran: el tiempo de enfermedad, el tipo de crisis, la etiología de la Epilepsia, el número de fármacos antiepilépticos administrados y la presencia de comorbilidades.

El tiempo de enfermedad varió de cero a 69 años.

En lo referente a la frecuencia de crisis (Tabla 2), 103 pacientes (45.78 %) presentaban una crisis al año a menos de una crisis anual; 74 pacientes (32.88%) tenían menos de una crisis al mes a una crisis por semestre; y 48 (21.33%) pacientes presentaban más de una crisis al día a una crisis al mes.

Tabla 2: Distribución de casos según Frecuencia de las Crisis Epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 - 2016

| Frecuencia de Crisis epilépticas | Muestra | Masculino | | Femenino | |
|-------------------------------------------------------|---------|-----------|------|----------|------|
| | | Frec. | % | Frec. | % |
| Una crisis al año a menos de una crisis anual. | 103 | 51 | 49,5 | 52 | 50,5 |
| Menos de una crisis al mes a una crisis por semestre. | 74 | 28 | 37,8 | 46 | 62,2 |
| Más de una crisis al día a una crisis al mes | 48 | 25 | 52,1 | 23 | 47,9 |

El tiempo de enfermedad se midió en años, siendo el tiempo promedio igual a 17.14 +/- 15.65 años

El tipo de crisis epiléptica se categorizó en tres tipos: crisis parcial simple, crisis parcial compleja y crisis generalizada. El mayor porcentaje de las crisis fueron descritas como crisis generalizada (77.8%).

La etiología secundaria se presentó en un 60.0% de los pacientes, mientras que la etiología criptogénica se presentó en un 10.7% del total de pacientes estudiados.

El 52.9% de los pacientes se medicaba con un solo fármaco mientras que un 9.8% recibía más de dos medicamentos.

Respecto a la presencia de comorbilidad, ésta se presentó en el 32.4% de los pacientes.

Tabla 3: Características clínicas de pacientes con crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 - 2016

| CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | n | % |
|-------------------------------------------------------|---------------------|----------|
| Tiempo de enfermedad (Media +- Desv. Estándar) | 17.4 ± 15.65 | |
| Tipo de crisis | | |
| Parcial simple | 22 | 9.8 |
| Parcial compleja | 28 | 12.4 |
| Generalizada | 175 | 77.8 |
| Etiología | | |
| Idiopática | 66 | 29.3 |
| Secundaria | 135 | 60.0 |
| Criptogénica | 24 | 10.7 |
| Número de fármacos | | |
| Uno | 119 | 52.9 |
| Dos | 84 | 37.3 |
| Más de dos | 22 | 9.8 |
| Comorbilidad | | |
| Si | 73 | 32.4 |
| No | 152 | 67.6 |

4.1.4 Factores Electroencefalográficos

En lo que respecta al electroencefalograma, se analizaron los hallazgos electroencefalográficos, el que fue categorizado en normal, anormal difuso y anormal por actividad paroxística. Se observó que el 56% de los pacientes obtuvo un resultado normal, seguido del 31.6% que obtuvo un resultado anormal difuso y un 12.4% un estudio anormal por actividad paroxismal.

Tabla 4: Hallazgos electroencefalográficos de pacientes con crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 – 2016.

| Hallazgos electroencefalográficos | n | % |
|------------------------------------------|----------|----------|
| Electroencefalograma | | |
| Normal | 126 | 56.0 |
| Anormal difuso | 71 | 31.6 |
| Actividad paroxística | 28 | 12.4 |

4.1.5 Factores Imagenológicos

En lo que respecta a los factores imagenológicos, se analizaron los resultados de la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y/o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de encéfalo, los que fueron categorizados como estudio normal y anormal. De los 225 pacientes estudiados, en 135 de ellos (60%) se obtuvo un resultado anormal ya sea en la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y/o en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Tabla 5: Resultado de TAC/RMN de pacientes con crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012 - 2016

| Neuroimagenes | n | % |
|----------------|-----|------|
| TAC/RMN | | |
| Normal | 90 | 40.0 |
| Anormal | 135 | 60.0 |

4.1.6 Asociación entre la frecuencia de crisis y las características clínicas

El resultado de la asociación entre el tiempo de enfermedad y el número de crisis de epilepsia se presenta en la Tabla 6, aquí observamos que el tiempo de enfermedad es diferente en cada uno de los niveles del número de crisis ($p = 0.004$). El mayor tiempo promedio de enfermedad se presenta en los pacientes con menos de una crisis al mes a una crisis por semestre (20.32 años) mientras que el menor tiempo promedio de la enfermedad se presenta cuando el paciente tiene una crisis al año a menos de una crisis anual (13.68 años).

Tabla 4: Tiempo de enfermedad promedio de los pacientes según recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.

| Frecuencia de crisis | Tiempo promedio | Rangos Promedio | Kruskal Wallis | p valor |
|------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------|
| Una crisis al año a menos de una crisis anual | 13.68 | 97.18 | | |
| Menos de una crisis al mes a una crisis por semestre | 20.32 | 125.21 | 11.293 | 0.004* |
| Más de una crisis al día a una crisis al mes | 19.65 | 128.11 | | |

* Significativo a un nivel de 0.05

Para verificar entre qué niveles del número de crisis, el tiempo de enfermedad es diferente, se aplicó una prueba de comparaciones múltiples (Tabla 7); aquí observamos que el tiempo de enfermedad es diferente ($p = 0.014$) cuando el paciente presenta de una crisis al año a menos de una crisis anual (13.68 años), con más de una crisis al día a una crisis al mes (19.65 años); además se verificó diferencias del tiempo de enfermedad ($p = 0.019$) cuando el paciente presenta de una crisis al año a menos de una crisis anual (13.68 años) y el nivel de menos de una crisis al mes a una crisis por semestre (20.32 años).

Tabla 5: Prueba de comparaciones múltiples para el tiempo de enfermedad según la frecuencia de crisis. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2012-2016

| Comparaciones | Estadístico de contraste | p valor |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|
| Más de una crisis al mes a una crisis por semestre - Más de una crisis al día a una crisis al mes. | -2.905 | 1.000 |
| Una crisis al año a menos de una crisis anual - Más de una crisis al día a una crisis al mes. | -30.930 | 0.019 * |
| Una crisis al año a menos de una crisis anual - Menos de una crisis al mes a una crisis por semestre | -28.025 | 0.014 * |

* Significativo a un nivel de 0.05

Para analizar la asociación entre las demás características clínicas, los hallazgos electroencefalográficos, los hallazgos en neuroimágenes con la recurrencia de crisis epilépticas se utilizó la prueba chi cuadrado de Pearson por ser características cualitativas.

En la tabla 8 se observa que la frecuencia de crisis epiléptica varió significativamente según el número de fármacos y la presencia de comorbilidades en los pacientes ($p < 0.05$). A medida que aumenta el número de crisis aumenta el número de fármacos. Los pacientes que tienen una crisis al año a menos de una crisis anual se medican con un fármaco en un 74,8%; los pacientes con menos de una crisis al mes a una crisis por semestre se medican con dos fármacos en un 45,9% mientras

que en aquellos pacientes con más de una crisis al día a una crisis al mes el 39,6% se medica con más de dos fármacos. (Probablemente por el tamaño de la muestra)

Por otra parte, a medida que el paciente tiene comorbilidades, aumenta el número de crisis. Entre aquellos pacientes que presentan comorbilidades, 20,4% tienen una crisis al año a menos de una crisis anual, 41,9% tienen menos de una crisis al mes a una crisis por semestre y finalmente 43,7% tienen más de una crisis al día a una crisis al mes.

Tabla 6: Características clínicas asociadas a la recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016

| Características Clínicas | Una crisis al año a menos de una crisis anual | | Menos de una crisis al mes a una crisis por semestre | | Más de una crisis al día a una crisis al mes | | Chi cuadrado | p valor |
|---------------------------|-----------------------------------------------|------|------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|------|--------------|---------|
| | Frec. | % | Frec. | % | Frec. | % | | |
| Tipo de crisis | | | | | | | | |
| Parcial simple | 11 | 10,7 | 8 | 10,8 | 3 | 6,3 | 8.354 | 0.079 |
| Parcial compleja | 7 | 6,8 | 10 | 13,5 | 11 | 22,9 | | |
| Generalizada | 85 | 82,5 | 56 | 75,7 | 34 | 70,8 | | |
| Etiología | | | | | | | | |
| Idiopática | 27 | 26,2 | 23 | 31,1 | 16 | 33,3 | 4.002 | 0.406 |
| Secundaria | 67 | 65,0 | 44 | 59,5 | 24 | 50,0 | | |
| Criptogénica | 9 | 8,7 | 7 | 9,5 | 8 | 16,7 | | |
| Número de fármacos | | | | | | | | |
| Uno | 77 | 74,8 | 39 | 52,7 | 3 | 6,3 | 95.054 | 0.000 * |
| Dos | 24 | 23,3 | 34 | 45,9 | 26 | 54,2 | | |
| Más de dos | 2 | 1,9 | 1 | 1,4 | 19 | 39,6 | | |
| Comorbilidad | | | | | | | | |
| Si | 21 | 20,4 | 31 | 41,9 | 21 | 43,7 | 12.643 | 0.002 * |
| No | 82 | 79,6 | 43 | 58,1 | 27 | 56,3 | | |

* *Significativo a un nivel de 0.05*

4.1.7 Asociación entre la recurrencia de crisis epiléptica con los hallazgos electroencefalográficos

La tabla 9 presenta el resultado de la asociación entre los hallazgos del electroencefalograma y recurrencia de crisis epilépticas. No se observan diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes obtenidos del electroencefalograma según las categorías de la recurrencia de crisis epilépticas. En pacientes con una crisis al año a menos de una crisis anual, el 10,7% presentan actividad paroxismal,

mientras que en pacientes con menos de una crisis al mes a una crisis por semestre el resultado de actividad paroxismal se presenta en 10,8%. Finalmente, los pacientes que presentan más de una crisis al día a una crisis al mes, el 18,8% de los pacientes presentan actividad paroxismal. Y al aplicar el valor del estadístico chi cuadrado este es de 6,901, lo que indica que no existe evidencia para afirmar que exista asociación entre los hallazgos electroencefalográficos con la recurrencia de crisis de epilepsia, a un nivel de significancia de 0,05.

Tabla 7: Resultado del electroencefalograma asociado a la recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.

| Electroencefalograma | Una crisis al año a menos de una crisis anual | | Menos de una crisis al mes a una crisis por semestre | | Más de una crisis al día a una crisis al mes | | Chi cuadrado | p valor |
|----------------------|-----------------------------------------------|------|------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|------|--------------|---------|
| | Frec. | % | Frec. | % | Frec. | % | | |
| Normal | 66 | 64,1 | 37 | 50,0 | 23 | 47,9 | 6,901 | 0.141 |
| Anormal difuso | 26 | 25,2 | 29 | 39,2 | 16 | 33,3 | | |
| Actividad paroxismal | 11 | 10,7 | 8 | 10,8 | 9 | 18,8 | | |

* Significativo a un nivel de 0.05

4.1.8 Asociación entre la recurrencia de crisis epiléptica con los factores imagenológicos

La tabla 10 presenta el resultado de la asociación entre los resultados de TAC y/o RMN con la recurrencia de crisis epilépticas. No se observan diferencias en los porcentajes obtenidos del TAC y/o RMN anormal según las categorías de la frecuencia de crisis epilépticas. En pacientes con una crisis al año a menos de una crisis anual 65% presentan TAC/RMN anormal, en pacientes con menos de una crisis al mes a una crisis por semestre el TAC/RMN anormal se presenta en 59,5% y finalmente en pacientes con más de una crisis al día a una crisis al mes 50% presentan TAC/RMN anormal. Así mismo, el valor del estadístico chi cuadrado es de 3,103 lo que indica que no existe evidencia para afirmar que existe asociación entre los resultados del TAC/RMN y el pronóstico de epilepsia, a un nivel de significancia de 0,05.

Tabla 8: Hallazgos de TAC/RMN asociados a la recurrencia de crisis epilépticas. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.

| Neuroimagen TAC /RMN | Una crisis al año a menos de una crisis anual | | Menos de una crisis al mes a una crisis por semestre | | Más de una crisis al día a una crisis al mes | | Chi cuadrado | p valor |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------|------|-----------------|------------|
| | Frec. | % | Frec. | % | Frec. | % | | |
| Normal | 36 | 35,0 | 30 | 40,5 | 24 | 50,0 | 3,103 | 0.212 |
| Anormal | 67 | 65,0 | 44 | 59,5 | 24 | 50,0 | | |

** Significativo a un nivel de 0.05*

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Si bien es cierto, las categorías de la variable recurrencia de crisis epiléptica (0: Una crisis al año a menos de una crisis anual, 1: Menos de una crisis al mes a una crisis por semestre y 2: Más de una crisis al día a una crisis al mes) presentan un orden intrínseco, para explicar su variabilidad es necesario ajustar un modelo de regresión logística ordinal. Uno de los supuestos que se deben verificar para la aplicación de este modelo es el de paralelismo. Este supuesto indica que la relación entre cada par de grupos de la variable respuesta es la misma, es decir, que los coeficientes que describen la relación entre, por ejemplo, las categorías más bajas versus las categorías más altas de la variable respuesta son los mismos que los que describen la relación entre la siguiente categoría más baja y todas las categorías más altas, etc.

Esto es el supuesto de probabilidades proporcionales o la suposición de regresión paralela. El resultado de la prueba de paralelismo se presenta en la Tabla 11. Como se aprecia, se rechaza la hipótesis de que los parámetros son los mismos entre las categorías de la variable respuesta, incumpliendo por ende el supuesto de paralelismo, motivo por el cual se optó por aplicar un modelo logístico multinomial.

Tabla 9 Prueba de paralelismo del Modelo de regresión logística ordinal.

| Modelo | Log. De la verosimilitud | Chi cuadrado | Grados de libertad | p valor |
|-----------------------|--------------------------|--------------|--------------------|---------|
| Hipótesis nula | 296.132 | | | |
| General | 263.642 | 32.49 | 4 | 0.000 |

**Significativo a un nivel de 0.05*

Modelo Logístico Multinomial

Las características clínicas que resultaron asociadas con la frecuencia de crisis epilépticas en el análisis bivariado fueron: el tiempo de enfermedad ($KW = 11.293$; $p = 0.004$), el número de fármacos ($x^2 = 95.054$; $p = 0.000$) y la comorbilidad ($x^2 = 12.643$; $p = 0.002$).

El electroencefalograma y los estudios de neuroimágenes, no resultaron asociados a la recurrencia de crisis epilépticas, motivo por el cual no se consideran en el modelo.

Se realizó un modelo logístico multinomial tomando en cuenta como factores el número de fármacos y la presencia de comorbilidad mientras que el tiempo de enfermedad se introdujo como covariable.

La Tabla 12 presenta información acerca de la bondad de ajuste del modelo. Aquí observamos que el valor de significancia de -2 logaritmo de la verosimilitud es igual a 0.000 lo que indica que se rechaza la hipótesis nula de que las variables del modelo no explican el pronóstico de epilepsia, por lo que se concluye, a un nivel de significancia de 0.05, que el número de fármacos, la comorbilidad y el tiempo de enfermedad explican significativamente el pronóstico de enfermedad.

Tabla 10: Información de ajuste del modelo

| Modelo | Criterios de ajuste de modelo | Pruebas de la razón de verosimilitud | | |
|-------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----|-------|
| | Logaritmo de la verosimilitud -2 | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
| Sólo intersección | 384.084 | | | |
| Final | 275.812 | 108.272 | 8 | 0.000 |

Por otra parte, las pruebas de bondad de ajuste de Pearson y de la Desvianza (Tabla 13) indican que no se puede rechazar la hipótesis nula acerca de que los valores observados y los valores esperados con el modelo son iguales, por tanto, se concluye que las tres variables explican el pronóstico de epilepsia.

Tabla 11: Pruebas de bondad de ajuste del modelo multinomial

| Bondad de ajuste | Chi cuadrado | gl | p valor |
|------------------|--------------|-----|---------|
| Pearson | 218,853 | 244 | 0,875 |
| Desvianza | 223,324 | 244 | 0,825 |

En la tabla 14 se presenta los coeficientes ligados a cada una de las variables, teniendo en cuenta que la categoría de referencia del pronóstico de epilepsia es una crisis al año a menos de una crisis anual. Cuando la frecuencia de crisis epilépticas es de una crisis al día a más de una crisis por semana (Panel I) el tiempo de enfermedad y la comorbilidad se encuentran asociados; mientras que cuando el número de crisis es de más de una crisis al día a una crisis al mes (Panel II) el número de fármacos es la característica clínica asociada.

Tabla 12: Factores asociados a la recurrencia de crisis epiléptica en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012-2016.

| Variables | Panel I | | Panel II | |
|-----------------------------|---------|-------|----------|-------|
| | Coef. | p * | Coef. | p * |
| Tiempo de enfermedad | 0,020 | 0,055 | -0.190 | 0.260 |
| Número de fármacos | | | | |
| <i>Uno</i> | 0.557 | 0.660 | 5.693 | 0.000 |
| <i>Dos</i> | 1.225 | 0.332 | 2.283 | 0.005 |
| Comorbilidades | | | | |
| <i>Si</i> | 0.924 | 0.009 | 0.573 | 0.228 |

Prueba de razón de verosimilitud del modelo: Chi cuadrado = 108.272; gl=8; p=0.000

Categorías de referencia: más de dos fármacos; No comorbilidad

* Prueba Z significativa al 0.05

Los indicadores de asociación se muestran en la Tabla 15. Aquí se presentan los resultados del ajuste expresado en razones de riesgos relativos (RR) ajustado y sus intervalos de confianza al 95% en aquellas variables que presentaron una asociación significativa con el número de crisis.

Es así como, respecto al tiempo de enfermedad, el riesgo relativo de tener menos de una crisis al mes a una crisis por semestre en lugar de una crisis al año a menos de una crisis anual es de 1.021 veces mayor cuando el tiempo de enfermedad se incrementa en un año; en cuanto al número de fármacos, considerando como referencia a más dos fármacos, el riesgo relativo de tener menos de una crisis al mes a una crisis por semestre en lugar de una crisis al año a menos de una crisis anual es de 3.404 veces mayor para los que son medicados con dos fármacos en comparación con los que son medicados con tres a más fármacos (IC 95%: 0.286 – 40.532). Así también, el riesgo de tener más de una crisis al día a una crisis al mes en lugar de una crisis al año a menos de una crisis anual es de 9.806 veces mayor para los que son medicados con dos fármacos en comparación con tres a más fármacos.

Tabla 13: Riesgo relativo ajustados de los factores asociados a la recurrencia de crisis epiléptica.

| Variables | Panel I | | | Panel II | | |
|-----------------------------|----------------|----------|--------|----------------|----------|----------|
| | RR ajustado | IC (95%) | | RR ajustado | IC (95%) | |
| Tiempo de enfermedad | 1.021 | 1.000 | 1.042 | 0.982 | 0.950 | 1.014 |
| Número de fármacos | | | | | | |
| Uno | 1.745 | 0.146 | 20.817 | 296.78 | 41.67 | 2105.263 |
| Dos | 3.404 | 0.286 | 40.532 | 9.806 | 1.992 | 47.619 |
| Comorbilidad | | | | | | |
| Si | 2.519 | 1.263 | 5.025 | 1.773 | 0.698 | 4.505 |

4.3. Análisis, Interpretación y Discusión de Resultados

El presente estudio tuvo como objetivo determinar los factores que podían estar asociados a la recurrencia de las crisis epilépticas en el servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2012-2016.

La literatura menciona que algunos factores como la etiología de la enfermedad, la evidencia de las descargas epileptiformes en la Electroencefalografía, y lesiones en los estudios de neuroimágenes, pueden estar asociados a una mayor recurrencia de crisis, lo que puede repercutir en la calidad de vida de los pacientes con Epilepsia; sin embargo Pérez, P. (2010), en su estudio sobre calidad de vida encontró que solo el 45.7% de los pacientes que estudió refirieron una mala calidad de vida por la frecuencia de crisis.

En el presente estudio cabe destacar que se encontró un tiempo de enfermedad promedio, de 17.14 ± 15.65 años, lo que refleja que existe una gran cantidad de pacientes con epilepsia crónica en el Hospital Almenara, y que podría ser un factor importante en el pronóstico de la epilepsia, tal como lo planteó Shorvon, S. y Luciano, A. (2007), quienes comentaron que el pronóstico en la epilepsia crónica no es bueno, ya que con el correr del tiempo es menos probable que se logre el control de las crisis epilépticas. Este hallazgo, en nuestro estudio, amerita que se evalúe en el futuro, cuáles son las causas por las cuales la epilepsia sigue activa; ya

que el objetivo primordial del tratamiento antiepiléptico es el control de las crisis. También Chong, J. (2010), correlacionó el tener una epilepsia activa con una calidad general de vida inferior.

En nuestro estudio no se encontró asociación con la recurrencia de crisis epilépticas, con el tipo de crisis epilépticas, ni con la etiología de la epilepsia, hallazgo similar al descrito por Díaz, E. (2002). A diferencia del hallazgo de Olivè-Gadea (2019), que en su estudio retrospectivo, observacional en el Hospital Vall d'Hebron, España, identificó que la recurrencia de crisis fue más común en pacientes con crisis sintomáticas (41 %). Sin embargo, Shorvon, S. & Luciano, A. (2007), si encontraron asociación entre la etiología y el pronóstico de la epilepsia.

Se encontró asociación entre el recibir dos o más fármacos anticonvulsivantes con una mayor recurrencia de crisis. Al igual que Rivera, E. y col. (2005), observaron que existía asociación entre la elevada frecuencia de crisis y la politerapia. Es decir, la terapia antiepiléptica si bien reduce el riesgo de recurrencia en el corto plazo de tiempo, no altera el pronóstico a largo plazo (Mercadé Cerda, J.M., y col (2016). Bauer (2008), planteo en su estudio retrospectivo, compuesto por 500 pacientes con epilepsia controlada y 321 con epilepsia refractaria, que la politerapia usada apropiadamente puede ser más efectiva de lo que se suele considerar.

Igualmente Rossiñol, A. (2013), correlacionó que existía una relación positiva entre la frecuencia de las crisis y la dificultad en la respuesta a la terapia ($r = 0,759$; $p < 0.01$).

En nuestro estudio se observó que el 52.8 % (119/225) de los pacientes recibían un solo fármaco antiepiléptico; sin embargo en forma creciente los pacientes que tenían mayor número de crisis, usaban más de dos fármacos antiepilépticos, siendo estadísticamente significativo. Igualmente XingHua Tang y col.(2017), encontraron que la recurrencia de crisis estaba correlacionado si recibían los pacientes más de un fármaco antiepiléptico.

Entre las características clínicas asociadas a la recurrencia de crisis epilépticas se encontró que la presencia de comorbilidades, era estadísticamente positivo. Hallazgo similar al descrito por Chong J. y col, (2010).

Entre los hallazgos electroencefalográficos, nuestro estudio no encontró asociación estadísticamente significativa con la recurrencia de crisis. Este hallazgo difiere de lo encontrado por Martínez-Juárez (2016) y de lo señalado por la Academia Americana de Neurología, en el año 2015 (Rizvi, S. 2016). Según lo planteado por López-Trigo, J., Blanco, T. y Ortiz, P., (2011) a nuestros pacientes se les debería realizar un control y seguimiento con un videoelectroencefalograma y/o un registro EEG ambulatorio prolongado, con la finalidad de encontrar crisis electrográficas y/o actividades periódicas que permitan asociar a un pronóstico de la enfermedad. De similar forma Phabphal, K., y col. (2013) encontraron que las anormalidades en el EEG (OR 5.72, IC 2.65-12.37; $p < 0.01$) fueron factores estadísticamente significativos para la recurrencia de crisis hasta los 2 años de seguimiento.

En el trabajo realizado por Delgado, J. (2017) se encontró que entre los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria estaba tener una anormalidad estructural en las neuroimágenes; En nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos de TAC y/o RMN cerebral y la recurrencia de crisis.

Aunque nuestro hospital cuenta con dos equipos de Tomografía cerebral y uno de Resonancia Magnética, en nuestro trabajo se encontró que no todos los pacientes tuvieron un examen de Resonancia Magnética que pudiera brindar una mejor resolución sobre la etiología de la Epilepsia; hallazgos que si menciona Vélez (NJ, 2012).

Al igual que Rizvi, S. (2016), es necesario y muy importante detectar si el paciente tiene o no alto riesgo de recurrencia de crisis.

CONCLUSIONES

1. Los factores clínicos asociados a la recurrencia de crisis epilépticas en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2012– 2016 fueron el tiempo de enfermedad, el uso de más de dos fármacos antiepilépticos y la comorbilidad.
2. No se encontró asociación estadísticamente significativa de la recurrencia de crisis epilépticas con los factores electroencefalográficos, ni con los estudios de Neuroimagen realizados.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios de investigación que permita demostrar si los factores probables encontrados en el presente estudio están asociados al desarrollo de epilepsia refractaria.
2. Presentar el presente estudio a la Oficina de Investigación y Docencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, como basal a futuros estudios de Epilepsia, que permitan un mejor enfoque diagnóstico y terapéutico de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bauer, J., Buchmüller, L., Reuber, M. y Burr, W. (2008). Which patients becomes seizure free with antiepileptic drugs? An observational study in 821 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 117, 55-59.
- Carrizosa, J. & Cornejo, J.W. (2004). Epilepsia curada y controlada. *Rev Mex Neuroci*, 5 (4), 319-324.
- Casas-Fernández C. (2012). Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. *Rev Neurol*, 54 (Supl. 3), S7-S18.
- Chong, J., Kudrimoti, H., López, D. y Labiner, D. (2010). Behavioral risk factors among Arizonans with epilepsy: Behavioral Risk Factor Surveillance System 2005/2006. *Epilepsy & Behavior*, 17, 511–519.
- Cruz, G.A. y Vadillo, F.J. (2005). Epilepsia y Discapacidad. Viguera Editores, S.L. Barcelona, España.
- David P. (Junio 2010). Epilepsias de difícil manejo: factores que contribuyen al difícil manejo. *Revista Chilena de Epilepsia*. Año 10, N° 1.
- Delgado, J. (2014). Factores asociados a epilepsia refractaria. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Julio 2009 – junio 2014. Tesis Doctorado UNMSM.
- Díaz, E., Pereda, F., Castro, K., Espejo, K. y Vicuña, C. (2002). Factores asociados a la remisión de crisis epilépticas. Hospital Belén de Trujillo (1997-2000). *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 65, 127-135.
- Espinoza, J. (2014). Manual de Epilepsia. Guía de tratamiento integral para el primer nivel de atención. UNFV.

- Fernández-Suarez, E., Villa-Estébanez, R., García-Martínez, A., Fidalgo-González, JA., Zanabli, A., Salas-Puig, J. (2015). Prevalencia, tipo de epilepsia y uso de fármacos antiepilépticos en atención primaria. *Rev. Neurol*, 60 (12): 535-542.
- Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H., Elger, C., Engel Jr, J., Forsgren, L., French, J., Glynn, M., Hesdorffer, D., Lee, B., Mathern, G., Moshè, S., Perucca, E., Scheffer, I., Tomson, T., Watanabe, M. y Wiebe, S. (2014). Definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*, 55 (4): 475-482.
- Hyeon Jin Kim, Kee Duk Park, Kyoung-Gyu Choi y Hyang Woon Lee. (2016). Clinical predictors of seizure recurrence after the first post-ischemic stroke seizure. *BMC Neurology*, 16:212.
- López-Trigo, J., Blanco, T. y Ortiz, P. (2011). Indicaciones del electroencefalograma en la epilepsia. *Medicine*, 10(74), 5055-9.
- Martínez-Juárez, I., Moreno, J., Ladino, L., Castro, N., Hernández-Vanegas, L., Burneo, J., Hernández-Ronquillo, L. y Téllez-Zenteno, J. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la crisis epiléptica única no provocada. *Rev Neurol*, 63 (4): 165-175.
- Mercadé, JM., Sancho, J., Mauri, J., López, F., y Salas, X. (2013). Guía Oficial SEN Epilepsia.
- Mercadé, JM, Mauri Llerda, JÁ., Becerra, JL., Parra J., Molins, A., Viteri, C.; López, FJ.; Salas Puig, X.(2015). Pronóstico de la epilepsia. Inicio del tratamiento crónico farmacológico. *Elsevier*, 30 (6): 367-374.
- Mercadé, JM., Toledo, M., Mauri, JA., López, F.J., Salas, X y Sancho, J. (2016). *Neurología*, 31(2): 121-129.

- Moyano, LM. (2016). Epidemiología de la epilepsia en el Perú: Neurocisticercosis como causa de epilepsia secundaria en la región norte del Perú. Human health and pathology. Université de Limoges.
- Olivè-Gadea, M., Requena, M., Fonseca, E., Quintana, M., Santamarina, E., Abaira del Fresno, L., Álvarez-Sabín, J., Salaz-Puig, X., y Toledo, M. (2019). Etiology, seizure type, and prognosis of epileptic seizures in the emergency department. *Epilepsy & Behavior*, 92, 327-331
- Ortiz, P. & Sancho, J. (2009). Pronóstico de la Epilepsia. *Revista del Grupo de Epilepsia. Sociedad Española de Neurología*. N° 1, 3-9.
- OMS (2019): Epilepsia (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs/999/es/>)
- Pérez, P. (2010). Estudio de calidad de vida y factores pronósticos de los pacientes con epilepsia refractaria del Hospital Miguel Grau de EsSalud, Lima – Perú *Acta Med. Per*, 27(4).
- Phabphal, K., Greater, A., Limapichat, K. Sathirapanya, P., y Setthawatcharawanich, S. (2013). Risk factors or recurrent seizure, co-morbidities, and mortality in new onset seizure in elderly. *Seizure*, 22, 577-580
- Ramos, Y. (2004). Aspectos pronósticos de la Epilepsia. *Vox Paediatrica*, 12,2, 61-66.
- Rivera, E., Troncoso, S. y Silva, M. (2005, Junio). Factores pronósticos de la calidad de vida en pacientes con epilepsia. *Revista Chilena de Epilepsia*. Año 6, N° 1, 1-7.
- Rizvi, S., Ladino, L., Hernández-Ronquillo, L., y Téllez-Zenteno. (2016). Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure*, 49: 46-53
- Rossiñol, A., Molina, I., Rossiñol, T. y García-Mas. (2013), “Calidad de vida y percepción de salud general de personas con epilepsia en función de las crisis,

la afectación neurocognitiva, la electroencefalografía, su respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. *Rev Neurol*, 57 (1): 17-24

Salas-Puig J. (2011). Nueva propuesta de clasificación de crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). *Rev. Neurol.*, 52, 513-4.

Shinya, T., Tomotaka, T., Masafumi I., Takayuki, M., Kazuki, F., Soichiro, M., Kazuyuki, N., y Kazunori, T. (2017). Risk factors for post-stroke seizure recurrence after the first episode. *Seizure*, 52, 22-26.

Shorvon, S. y Luciano, A. (2007). Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*, 20, 208–212.

Torres-Ferrús M, Toledo M, González-Cuevas M, Seró-Ballesteros L, Santamarina E, Raspall-Chaure M, Sueiras-Gil M, Cambrodí-Masip R, Sarria S, Alvarez-Sabín J, Salas-Puig J. (2013). Etiología y tratamiento de la epilepsia en una serie de 1557 pacientes. *Rev Neurol*, 57 (7): 306-312

Velez, NJ. Y Klein, JP. (2012). Neuroimaging in the evaluation of epilepsy. *Semin Neurol*; 32(4):361-73.

XingHua Tang, Peimin Yu, Ding Ding, Yan Ge, Yunbo Shi, Ping Wang, Guoxing Zhu, Zhen Hong. (2017). Risk factors for seizure reoccurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years. *PLoS ONE* 12(8): e0181710

Yuan, G., Gao, D., Han, S. y LV B. (2013). Treatment of recurrent epileptic seizures in patients with neurological disorders. *Experimental and therapeutic Medicine*, 5:267-270.

ANEXOS

Anexo 1.-Operacionalización de Variables

| Variable | Definición conceptual | Dimensiones | Indicadores | Criterios para asignar dichos valores | Tipo y medición | Valores finales de la variable | Técnica e instrumento de medición |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Frecuencia de crisis epiléptica con terapia | De acuerdo con la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), corresponde al evento clínico que, se presume, resulta de la recurrencia de actividad neuronal cerebral alterada y excesiva después de la terapia | <ul style="list-style-type: none"> • Una crisis al año a menos de una crisis anual • Menos de 1 al mes a 1 crisis por semestre • Más de 1 al día a 1 al mes | Crisis epilépticas | Para ordenar y para indicar su posición, facilitando el análisis estadístico, al ser introducido en la base de datos | Ordinal | <ul style="list-style-type: none"> • Una crisis al año a menos de una crisis anual. • Menos de 1 al mes a 1 crisis por semestre. • Más de 1 al día a 1 al mes | Ficha de recolección de datos obtenidos de la historia clínica del paciente |

| Variable | Definición conceptual | Dimensiones | Indicadores | Criterios para asignar dichos valores | Tipo y medición | Valores finales de la variable | Técnica e instrumento de medición |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Factores Asociados | Son características propias del curso de una enfermedad que predicen o influyen en la aparición o ausencia de un problema de salud | Factores Clínicos | Tiempo de enfermedad | Para su introducción en la base de datos y facilitar análisis estadístico | Nominal | Años de enfermedad | Ficha de recolección de datos obtenidos de la historia clínica del paciente |
| | | | Tipo de crisis | | | Parcial simple Parcial compleja Generalizada | |
| | | | Etiología | | | Idiopática Secundaria Criptogénica | |
| | | | Número de fármacos | | | Un fármaco Dos fármacos Más de dos fármacos | |

| | | | | | | | |
|--|--|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| | | | Comorbilidad | | | Si No | |
| | | Factores electroencefalográficos | Electroencefalograma | Para su introducción en la base de datos y facilitar análisis estadístico | Nominal | Normal Anormal difuso Actividad paroxismal | Ficha de recolección de datos obtenidos de la historia clínica del paciente |
| | | Factores imagenológicos | TAC/RMN | Para su introducción en la base de datos y facilitar análisis estadístico | Nominal | Normal Anormal | Ficha de recolección de datos obtenidos de la historia clínica del paciente |

Anexo 2.-FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

N° SS:

Sexo: () Masculino () Femenino

Factores de Riesgo:

- Edad:años
- Tiempo de enfermedad..... años
- Frecuencia de crisis después de terapia:
 - () Más de 1 al día a 2 crisis por semana
 - () 1 crisis por semana a 1 por mes
 - () Menos de 1 al mes a 1 crisis por semestre
 - () Una crisis al año
 - () Menos de una crisis anual.
- Tipo de crisis: () Parcial simple
 - () Parcial compleja
 - () Generalizada
- Etiología: () Idiopático () Secundaria () Criptogénica
- Fármacos: () 1 () 2 () >2
- Comorbilidad: Si () No ()
- Electroencefalografía: () Normal () Anormal difuso () Actividad paroxismal
- TAC craneal: () Normal () Anormal
- RMN Cerebral: () Normal () Anormal